ITEM 330 : ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROÏDIENS

= AINS : ensemble des médicaments symptomatiques à action rapide inhibiteurs de la synthèse de prostaglandine, par inhibition des cyclo-oxygénases (Cox).
- 4 % des prescriptions médicamenteuses.
- AINS classiques : **aspirine dose anti-inflammatoire** (**> 500 mg/j**), **ibuprofène, fénoprofène, kétoprofène, naproxène, diclofénac, flurbiprofène, acide méfénamique.**
- Inhibiteur sélectif de la Cox1 plaquettaire : **aspirine à dose anti-agrégante** (**≤ 300 mg/j**).
- Inhibiteur sélectif de la Cox2 : **célécoxib** (Celebrex®), **parécoxib** (Dynastat®), **étoricoxib** (Arcoxia®).
- Inhibiteur préférentiel de la Cox2 : **méloxicam.**

PHYSIOLOGIE

Prostaglandines = **éicosanoïdes** d'action locale, mais de distribution quasi-ubiquitaire.
- Synthèse à partir de l'**acide arachidonique**, issu des **phospholipides membranaires** grâce à la **Cox.**
- **Cox1** = rôle physiologique :
  - **Cytoprotection de la muqueuse gastrique.**
  - **Préservation de la fonction rénale.**
  - Production de **thromboxane A2** (vasoconstrictive et pro-agrégante) par les **plaquettes.**
- **Cox2** = rôle pathologique :
  - **Fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire.**
  - En partie bénéfique : **fonction rénale, cicatrisation, ovulation**…
  - Synthèse de **prostacycline** (vasodilatatrice et antiagrégant) par les **cellules endothéliales.**

EFFETS

- **Action antipyrétique** : ↘ la fièvre, quelle qu'en soit l'origine (infectieuse, inflammatoire, néoplasique).
➔ Une diminution de température peut être observée même en l'absence de fièvre (à l'inverse du paracétamol).
- **Action antalgique** = **analgésique** : (ex : Ibuprofène 200 mg).
  - **Aigu** : douleur dentaire, post-opératoire, post-trauma, céphalée, migraines, colique néphrétique, dysménorrhée…
  - **Chronique** : affection rhumatologique inflammatoire ou dégénérative, douleur néoplasique…
- **Action anti-inflammatoire** : principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, généralement à posologie plus élevée que l'effet antipyrétique et antalgique (ex : Ibuprofène 400 mg).
- **Action anti-agrégante** : tous les AINS interfèrent avec la fonction plaquettaire mais surtout l'aspirine.

VOIES

- **Voie générale :** voie orale (très bonne biodisponibilité > 90 %), voie rectale, voie intramusculaire (en contexte d'urgence), ou voie intraveineuse.
- **Voie locale** (gels ou pommades) : soulagement des douleurs liées à une entorse bénigne, une contusion, une tendinite, ou une arthrose de petites articulations ➔ risque d'hypersensibilité locale, voire générale (faible passage systémique).

PK

- **Résorption :** acide faible lipophile, pic plasmatique atteint en 30 minutes à 2 h, retardée par l'alimentation.
- **Diffusion** : **fixation forte à l'albumine > 90 %.**
- **Métabolisme hépatique** en métabolite inactif puis **élimination rénale** (majoritaire 60 %) ou **fécale.**

DEMI-VIE

Courte < 10 h	Intermédiaire 10-18 h	Longue > 24 h	Libération prolongée
- **Kétoprofène** Profénid® - **Ibuprofène** - Acide niflumique - **Diclofénac** Voltarène® - Nimésulide - Flurbiprofène - Fénoprofène - Acide tiaprofénique - Alminoprofène	- Sulindac - **Naproxène** - Naproxène sodique - Etodolac - Méloxicam	- Phénylbutazone - Piroxicam - Ténoxicam	- **Indométacine** - **Kétoprofène LP** - **Diclofénac LP**

EI

Digestif

- Troubles digestifs (fréquent, résolutif à l'arrêt) : **dyspepsie**, **gastralgie**, **nausées**, **diarrhée.**
- **Ulcération du grêle ou du côlon.**
- **Œsophagite.**

Ulcère gastro-duodénal

- **Asymptomatique** dans 50 % des cas
- **Symptomatique**, simple ou compliqué (hémorragie, perforation) : 2 à 4 cas/100 patients-années pour les AINS classiques, ↘ du risque de **50 %** avec les coxibs
- FdR :
  - Posologie élevée ou association d'AINS.
  - Âge > 60 ans *(> 65 ans dans collège de Douleur/Soins palliatifs).*
  - Antécédents d'ulcère gastroduodénal.
  - Prise concomitante d'anticoagulant (AVK), corticoïdes, antiagrégant plaquettaire (aspirine faible dose, clopidogrel), ISRS.
  - Autres : *H. pylori*, polyarthrite rhumatoïde.

➔ Prescription associée d'**IPP** à demi-dose (ou **oméprazole** pleine dose 20 mg/j) en cas de FdR.

	Allergie	- **Allergie aux AINS : prurit, éruption, stomatite, rhinite, bronchospasme, asthme** et plus rarement **œdème de Quincke**, voire **choc anaphylactique**, **syndrome de Stevens-Johnson** ou **syndrome de Lyell.** ➝ **Syndrome de Widal** : asthme + polypose naso-sinusienne + allergie à l'aspirine.
	Rénal	- **IRA fonctionnelle** (↘ perfusion rénale avec ↘ DFG par ↘ synthèse de prostaglandine vasodilatatrice et vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule rénal) : dans la 1re semaine de traitement, réversible à l'arrêt, principalement sur terrain prédisposé (sujet âgé, IRC, insuffisance cardiaque, sd néphrotique, cirrhose décompensée, déshydratation, régime sans sel, diurétique, IEC/ARA2). - **Rétention hydro-sodée** : OMI, HTA, décompensation d'insuffisance cardiaque. - **Hyporéninisme-hypoaldostéronisme** (sur IRC ou favorisée par les IEC) : **hyperkaliémie, hyponatrémie.** - **Néphropathie glomérulaire** : en moyenne après 6 mois de traitement, réversible à l'arrêt. - **Néphropathie tubulo-interstitielle allergique** : en début de traitement.
	Cardio-vasculaire	- **Accident thrombotique artériel** (IDM, AVC) : notamment pour les coxibs, risque existant pour tous les AINS sauf aspirine à dose anti-agrégante (élevé pour le diclofénac, faible pour le naproxène), lors d'une prescription au long cours. - **HTA** (*de novo* ou déséquilibre) **et rétention hydrosodée.**
	Gynéco-obstétrique	- **Risque tératogène** en début de grossesse : contre-indiqué au 1er trimestre (sauf aspirine à faible dose). - Risque en fin de grossesse : • **Activité tocolytique** (retard de l'accouchement). • Risque de **fermeture prématurée du canal artériel** et d'**insuffisance rénale fœtale/néonatale** à partir du 6e mois. - **Contre-indiqué en cas d'allaitement.**
	Autres	- Troubles neurosensoriels : **céphalées, vertiges, acouphènes**… - **Hépatite médicamenteuse allergique** ou **toxique.** - **Hémato :** anémie (sur saignement ++ mais parfois hémolytique).
CI	Absolue	- Allergie. - **Grossesse 3 premiers mois** (sauf aspirine à faible dose) **et > 24 SA** et **allaitement.** - **Insuffisance hépatique** ou **rénale** sévère (y compris topiques). - **Insuffisance cardiaque** sévère. - **Ulcère gastroduodénal** évolutif, **ulcère peptique** ou **saignement digestif récurrent** non exploré (≥ 2 épisodes). - Syndrome de Widal. - **Coagulopathie** constitutionnelle ou acquise. - Cardiopathie ischémique, AVC, AOMI, IC congestive (coxibs, diclofénac).
	Relative	- Antécédent d'ulcère gastroduodénal ou RGO sévère. - Néphropathie ou insuffisance rénale. - Âge **> 70 ans.** - Asthme. - MICI. - AVK, antiagrégant plaquettaire. - IEC, ARA 2 (risque rénal et d'hyperkaliémie). - ISRS (risque d'hémorragie digestive). - Lithium (car risque d'augmentation de la lithiémie), digoxine, aminoglycosides. - Méthotrexate forte dose (risque de toxicité hématologique). - Éruption fébrile de l'enfant (varicelle : risque de syndrome de Reye).
MODALITÉS DE PRESCRIPTION	➝ Choix de l'AINS : selon le profil de sécurité d'emploi et les facteurs de risque individuels du patient. - En cure courte pour le traitement des douleurs aiguës. - Posologie antalgique inférieure à la posologie anti-inflammatoire.	
	Indications	- **AINS hors liste** (faiblement dosés, sans ordonnance) : traitement symptomatique des affections douloureuses ou fébriles en automédication. - **AINS de liste II** : traumatologie (entorse), ORL et stomatologie (sinusite, otite, douleur dentaire), gynécologie (dysménorrhée primitive, ménorragie fonctionnelle), urologie (colique néphrétique), états fébriles. - **Autres AINS de liste I** : affections rhumatologiques douloureuses ou invalidantes (rhumatisme inflammatoire aiguë ou chronique, arthrose, tendinite, bursite, radiculalgie aiguë). - **Phénylbutazone** (liste 1) : accès microcristallins, poussées aiguës de rhumatismes articulaires (durée < 7 jours), spondylarthropathie inflammatoire après échec d'autres AINS ➝ peu prescrit en pratique.

	Posologies	**Posologies anti-inflammatoires de l'aspirine et des salicylés.** - Chez l'adulte : • Posologie anti-inflammatoire : 3 à 5 g/jour. • Posologie maximale : 6 g/jour. • Administration : en 3 à 4 prises par jour, pendant les repas. • En pratique, l'aspirine n'est plus utilisée comme anti-inflammatoire. - Chez l'enfant : • 1 à 3 ans : max 80 mg/kg/jour, en 4 prises espacées de 6 heures. • > 4 ans : max 100 mg/kg/jour.
	Règles pratiques d'utilisation des AINS	- Efficacité : surtout sur les **douleurs aiguës**, en dose unique ou courte durée (éviter au long cours). - Comparaison : pas de hiérarchie claire entre AINS pour l'effet antalgique. - Posologies : plus faibles si but antalgique que si but anti-inflammatoire. - **Effets secondaires : toujours présents**, même à faible dose (digestifs, etc.) - **Échec d'un AINS ≠ inefficacité d'un autre.** - Prescription selon recommandations : . Pas de traitement prolongé hors poussée. . Pas de doses > aux recommandations. . Voie IM max 2-3 jours. . **Prudence chez patients à risque (AVK, sujet âgé, IR…)** . Ne pas associer AINS + IEC, diurétiques, ARA II, aspirine (hors indications précises). - Précautions terrain : . **CI à partir du 6e mois de grossesse.** . IPP si > 65 ans ou risque digestif. . Éviter chez sujets âgés polymédiqués, avec surveillance stricte si nécessaire. - Informer le patient : . Modalités, effets indésirables, signes d'alerte, risques de l'automédication.
	Précautions	- **Dose** et **durée minimale.** - **Patient à risque digestif** (> 65 ans, antécédent d'ulcère gastroduodénal, traitement anticoagulant) : **coxib** ou association à un **IPP** (lansoprazole, oméprazole) ou au **misoprostol** (prostaglandine de synthèse). - Arrêter le traitement et consulter si : signes d'alertes digestifs, rénaux (oligurie, prise de poids rapide) ou cutanéo-muqueux.
	Surveillance	- Clinique : **PA, épigastralgie, symptômes digestifs, manifestations cutanées** (souvent durant le 1er mois), **infections.** - Contrôle dans les jours suivant l'introduction : **INR** si AVK, **PA** si antihypertenseur, **lithémie**, **créatininémie** et **diurèse** si risque rénal, **état cardio-pulmonaire** si insuffisant cardiaque.